



優先権主張の出願

1972年7月31日 米

276784

特許願()

特許庁長官殿

昭和48年7月31日

1. 発明の名称
コウガクカクセイ 光学活性キレート化合物を用いた
フセイクウセイ 不整合合成

2. 発明者

住 所 アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ロー
ゼン ウェストシェーフ ロード ノ 270

氏 名 トーマス エー ホワイトニイ

3. 発明出願人

住 所 (住所) アメリカ合衆国 ニュージャージー州 リンデン
リシデン アベニュー 1900番

氏 名(名称) エンソ リサーチ エンド エンデア
リング コムパニー

代表者

ジェラルディン エム コヴァクス

住 居

アメリカ合衆国

代理人

住 所 東京都千代田区千代田 3 番 1 号 電話 (代) 211-5711

氏名(2077) 弁理士 伊藤 堅太郎 署名 1 押印

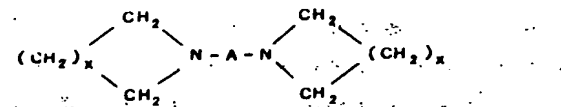
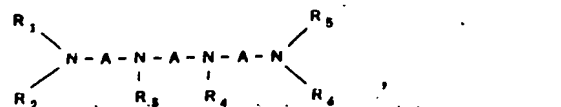
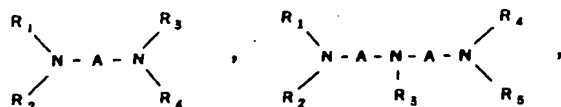
48 086732

明 細 書

1. 発明の名称 光学活性キレート化合物を用いた不整合合成

2. 特許請求の範囲

(1) 光学活性キレート化合物において、そのキレート剤が $\text{Chel}^{\text{M}} \cdot \text{M} \cdot \text{Zn}$ および $\text{Chel}^{\text{M}} \cdot \text{MZnYn}$ からなる群から選ばれたものであり、その Chel^{M} は一般式:



1

-201-

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 49 - 55629

④ 公開日 昭49.(1974) 5. 30

② 特願昭 48 - 86732

② 出願日 昭48.(1973) 7. 31

審査請求 未請求 (全17頁)

庁内整理番号

② 日本分類

6652 43

16 B95

6652 43

16 C95

6652 43

16 B41

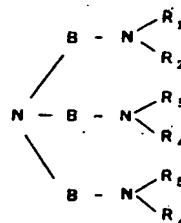
6365 43

16 C841

7329 43

16 C45

および

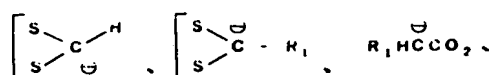


(ただし式中 R_1 は $C_1 \sim C_{20}$ のヒドロカルビルラジカルであり; R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 および R_6 は 1 ~ 7 個の炭素原子を含む同一または相異なるアルキルまたはアリールラジカルであり、 A は 1 ~ 10 個の炭素原子を含む 1 ~ 6 個の一価置換基を有する 2 ~ 5 個のメチレンラジカルを含む非反応性基、または「脂環ラジカルおよびそれらの 5 ~ 7 員の環状構造を有する低級アルキルまたはナフテン誘導体」からなる群から選ばれ、ただし上記のラジカル類はその環に結合する位置で炭素原子に付着しており、 B は 1 ~ 10 個の炭素原子を含む 1 ~ 5 個の一価置換

2

BEST AVAILABLE COPY

体を有する2～3個のメチレンラジカルからなる非反応性基からなる群から選ばれ、その場合にそのキレート能をもつホリ第3級アミンは対称の中心、即ちまたは交番軸をもたないようなものであり、Xは0～5の整数である)を有するものからなる群から選ばれ；Mはリチウム、ナトリウム、ベリリウム、マグネシウム、亜鉛、銅およびカドミウムからなる群から選ばれる金属であり；ZはC₁～C₃₀ アルキル、C₆～C₃₀ アリール、C₇～C₃₀ アラルキル、C₈～C₃₀ ナフテン、C₂～C₃₀ アルケニル、C₂～C₃₀ アルキニル、AlH₃、BH₃、AlH₃OR₁、AlH₂(OR₁)₂、AlH(OR₁)₃、BH₃OR₁、BH₂(OR₁)₂、BH(OR₁)₃、AlH₃N(R₁)₂、AlH₂[N(R₁)₂]₂、AlH[N(R₁)₂]₃、AlH₃Cl、R₁R_{1'}CCO₂、H₁-S-CH-S-R₁、

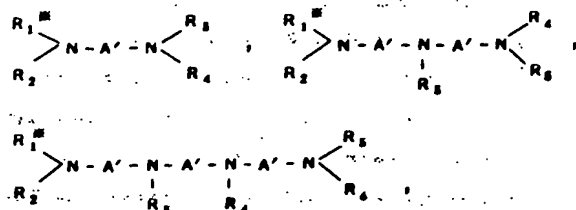


R₁R_{1'}CCO₂R₁、R₁R_{1'}CHCON(H₁)₂ からなる群か

8

あり；R₂、R₃、R₄ および R₅ はメチル基であり；A は1～6個の炭素原子を含む1～2個の1価の置換体を有する2個のメチレンラジカルを含む非反応性基またはシクロヘキシルラジカルおよびその置換アルキルまたはナフテン誘導体からなる群から選ばれ、ただしそのラジカルが環に隣接する位置にトランス型に置換原子に付着していてキレート性を有するホリ第3級アミンが対称の中心、平面または交番軸をもたず、Xが2である第(1)項に記載の光学活性ジアミンおよびトリアミンキレート化合物。

(4) 光学活性キレート化合物において、そのキレート化合物が、Chel^M・M・Zn および Chel^M・MZnYn からなる群から選ばれ、その Chel^M は一般式：



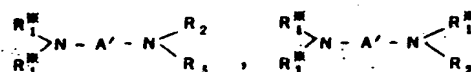
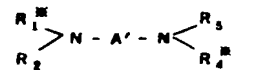
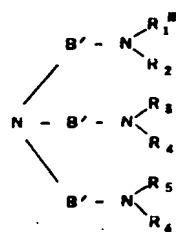
5

ら選ばれる反応性アニオンであり；mはMの原子数に応じて1または2であり、nは1または2であり；Yはハロゲン化物、アルコール、第2級アミドおよびメルカプタドのような不活性アニオンであり；■は光学活性を示すことを特徴とする前記の光学活性キレート化合物。

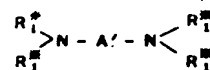
(2) R₁がC₁～C₂₀ ヒドロカルビルラジカルであり；R₂、R₃、R₄、R₅ および R₆ は1～4個の炭素原子をもつ同一または異なるアルキルラジカルであり；A は1～10個の炭素原子を含む1～5個の1価の置換体を有する2～3個のメチレンラジカルを含む非反応性基またはシクロヘキシルラジカルおよびその置換アルキルまたはナフテン誘導体からなる群から選ばれたラジカルは環に隣接する位置にトランスの形で置換原子に付着していてそのキレート能を有するホリ第3級アミンは対称の中心、平面または交番軸をもたず；またXは2または3である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

(3) R₁がC₁～C₂₀ のヒドロカルビルラジカルで

6



および



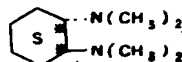
(ただし式中 R₁^M は置換原子から炭素原子で4個以上は離れていない、少なくとも1個の光学分離された不飽和炭素原子を有するC₄～C₂₀ のヒドロカルビル基であり、A'は2～5個のメチレンラジカルを含む非反応性基または脂環ラジ

6

カルおよび5〜7員の環状構造をもつそれらの置換アルキルまたはナフテン誘導体であり、たまたそのラジカルは環に隣接する位置で等量原子に付着しており、B'は2〜3個のメチレンラジカルを含む非反応性基であり、R₂〜R₆は第(1)項に記載したとおりである。

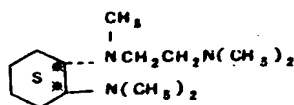
を有する各群から選ばれ、M、Z、n、mおよびYは第(1)項に記載したとおりである前記の光学活性キレート化合物。

(5) Chel^Mが



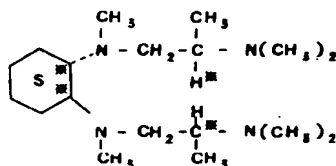
である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

(6) Chel^Mが



である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

(7) Chel^Mが



である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

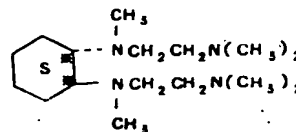
00 光学活性化合物を製造するための不整合法において、

(a) 第(1)項および第(4)項に記載の化合物からなる群から選ばれる光学活性キレート剤と錯化したリチウム、ナトリウム、ベリリウム、マグネシウム、亜鉛、銅またはカドミウムからなる金属群から選ばれる金属を成分とする有機金属化合物を

(b) プロキラル不飽和化合物

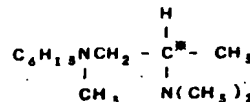
と反応させる工程からなることを特徴とする前記の不整合法。

02 プロキラル不飽和化合物がアルデヒド、ケトン、イミン、オキシムおよびヒドラゾンからな



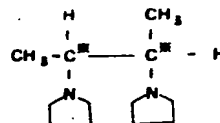
である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

8) Chel^Mが



である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

9) Chel^Mが



である第(1)項に記載の光学活性キレート化合物。

04 Chel^Mが

る群から選ばれる第00項に記載の不整合法。

3 発明の詳細な説明

本発明は不整合合成法に関する。本発明の一態様において本発明は光学活性キレート化有機金属化合物をプロキラル (prochiral) 不飽和物質と反応せしめる不整合合成法に関する。もう一つの態様において本発明は光学活性すなわちキラルな (Chiral (手のある)) キレート組成物群の生成に関する。

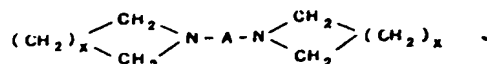
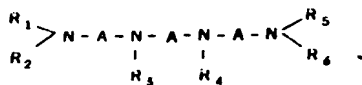
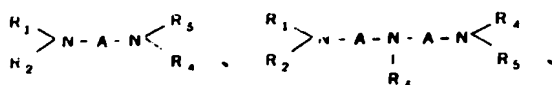
本発明の共同発明者の一人は選択された二官能性ルイス塩基と有機金属化合物とを混合して製造される物質の種々の組成物を米国特許第 3 4 5 1 9 8 8 号明細書中において開示しこの物質について特許を受けている。しかしながらこれらの化合物は光学活性ではない。

ノザキ (H. Nozaki)、アラタニ (T. Aratani) およびトラヤ (T. Toraya) はテトラヘドロン・レターズ (Tetrahedron Letters) 第 4 0 9 7 頁 (1968 年) においてスパルテイン・n-ブチル (sparteine·n-butyl) リチウムとベンズアルデヒドとから光学活性カルピノールを得る反応を開示している。スパルテインは「ブルームツ

11

不整合中心の主じた生成物の一方または両方の光学対掌体の合成が可能になる。さらにその合成の光学活性キレート剤は最高の立体特異性を与えるために特に適合したものとなりうる。

本発明による光学活性キレート化合物は Chel^{M} 、 $\text{M}=\text{Zn}$ および $\text{Chel}^{\text{M}} \cdot \text{M}2\text{mYn}$ の一般式を有する。ただし式中 Chel^{M} は



18

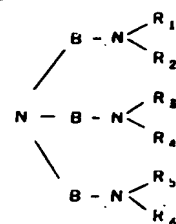
特開 昭 49- 55629 (4)

ブス (dicom tops) と呼ばれる種物中に生じる天然物であつて唯一つの絶対配置 (absolute configuration) でしか得られない。

唯一つの絶対配置のキラル・キレート剤を使用する際の問題点はそれの使用によつて唯一の光学異性体の生成物の合成が行なわれるとはいへられなかったものが所望のエナンチオマーまたはエビマーではないという点である。生物学的活性または医学的価値を有する化合物の合成においては、すべての所望のエナンチオマーまたはエビマーを製造しうることが絶対に必要である。この理由により、合成の光学活性キレート剤が好適であり多くの場合に所望の立体異性体の立体選択的な合成を行なうために必要である。(たとえば、n-ブチルリチウムと縮合した天然のスパルテインはベンズアルデヒドと反応して (+)-1-フェニル-1-ペンタノールを生じる。しかしながらその (-)-異性体を天然のスパルテインによるこの経路によつては製造しえない。) したがつて合成キレート剤の両光学異性体を利用しうることによつて新規な

12

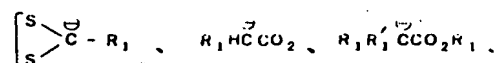
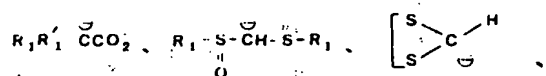
および



(ただし式中 R_1 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のヒドロカルビルラジカルであり; $\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5$ および R_6 は 1~7 個の炭素原子を有する同一または異なるアルキルまたはアリールラジカルであり; A は「1~10 個の炭素原子を含む 1~6 個の一価の置換体を有する 2~5 個のメチレンラジカルを含む非反応性基」または「脂環ラジカル」および「5~7 員の環状構造を有するそれらの低級アルキルまたはナフテン誘導体」からなる群から選ばれその際にそのラジカルは環に隣接する位置で基に付着しており; また B は「1~10 個の炭素原子を含む 1~5 個の一価置換体を有する 2~5 個のメチレンラジカルを含む非反応性基」からなる群から選

14

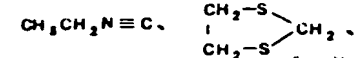
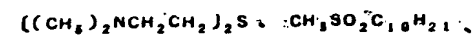
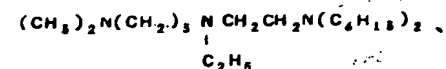
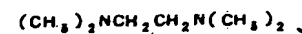
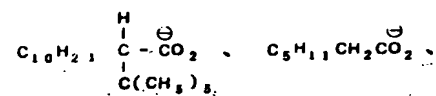
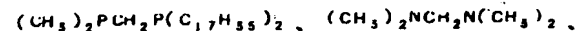
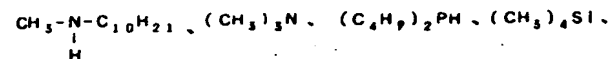
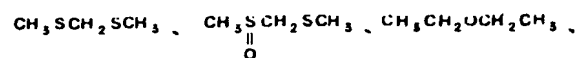
ばれ、そのキレート能を有するホリは3級アミンが対称の中心、平面、あるいは立構をもたず；またXは0～3の整数である）からなる群から選ばれる一般式をもち；Mはリチウム、ナトリウム、ベリリウム、マグネシウム、亜鉛、銅およびカドミウムからなる群から選ばれる金属であり；ZはC₁～C₃₀のアルキル、C₆～C₅₀のアリール、C₁～C₃₀のアラルキル、C₃～C₃₀のナフテン、C₂～C₃₀のアルケニル、C₂～C₃₀のアルキニル、AlH₄、BH₄、AlH₃OR₁、AlH₂(OR₁)₂、AlH(OR₁)₃、BH₃OR₁、BH₂(OR₁)₂、BH(OR₁)₃、AlH₃N(R₁)₂、AlH₂(N(R₁)₂)₂、AlH(N(R₁)₂)₃、AlH₃Cl、



R₁R'₁CCO₂R₁ からなる群から選ばれる反応性アニオンであり、mはMの原子価に応じて1または2であり、nは0または1であり、Yはハロゲン化

15

York, 1965年第19頁)を有する有機基質を、その金属置換されるべき有機基質のpKaよりも高いpKaをもつHZからできるLiZおよびNaZ化合物を用いて金属置換することによつて誘導される。好適な成基質の非限定的な例としては



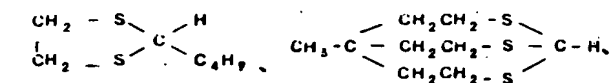
17

物、アルコール、第2級アミドおよびメルカプタドのような活性アニオンであり、■は元々活性を失す。

好適なM-Zmの非限定的な例としてはLiC₄H₉、NaC₄H₉、LiCu(C₄H₉)₂、Mg(C₄H₉)₂、Zn(C₂H₅)₂、LiC₆H₄C₂₄H₄₉、Be(C₄H₉)₂、Cd(CH₃)₂、LiCH₂-CH=CH-C₆H₁₃、LiC≡C-C₁₉H₃₉、LiCH(CH₃)(CH(CH₃))₂CH(C₆H₁₁)C(CH₃)₃、(CH₃)₃CCH=CHNa、LiCH₂C₆H₅、NaC₁₀H₇、Co(C₇H₁₅)₂、LiC₃₀H₆₁、NaC(C₆H₅)₃、LiCH(C₆H₅)₂、Cd(C₆H₅)₂、LiCH₂CH₂CH₂CH(C₅H₉)₂、NaCH(C₆H₅)₂、LiAlH₄、NaAlH₄、LiAlH₃OCH₃、NaAlH₃OC₆H₁₃、LiAlH₂(OC₆H₅)₂、NaAlH₂(OC₁₂H₂₅)₂、LiAlH(OC₄H₉)₃、NaBH(OC₂H₅)₃、LiAlH₃N(CH₃)₂、LiAlH₂(N(C₃H₇)₂)₂、NaAlH(N(C₄H₁₁)₂)₃、LiAlH₂Cl₂、NaAlHBr₃が含まれる。

さらに化合物(MZ)は少なくとも1個の金属置換される水素(そのpKaはMSAUSケールで15～39である)(D.J.Cram著 "Fundamentals of Carbanion Chemistry", Academic Press, New

18



ビロール、シクロペンタジエンなどが含まれる。

一般式M₂ZmY_nを有する化合物の好適な例としてはCH₃MgCl、C₆H₅MgOCH₃、(CH₃)₃CHBeSC₂H₅、CH₃ZnSCH₃、C₁₀H₂₁CdOC₁₀H₂₁、C₆H₁₁MgBr、C₅H₇MgN(CH₃)₂、C₄H₉MgI、C₄H₉MgBr、C₅H₁₁CdBr、C₆H₁₃BeOC₆H₅、C₆H₅CuI、C₆H₅CuOC₂H₅、CH₃MgSCH₃、CH₃ZnSC₁₂H₂₅、C₆H₅MgOC₆H₁₁、C₂₀H₄₁Zn-N $\begin{bmatrix} \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{C}_6\text{H}_{11} \end{bmatrix}$ 、CH₂=CHCH₂MgI

が含まれる。好適な元々活性キレート剤は上記の一般式をもつもので、式中そのR₁がC₁～C₂₀のビドロカルビルラジカルであり、R₂、R₃、R₄、R₅およびR₆は1～4個の炭素原子をもつ同一または異なるアルキルラジカルであり、Aは1～10個の炭素原子を含む1～5個の1個の炭素基を有する2～5個のメチレンラジカルを含む非反応性基またはシクロヘキシルラジカルおよび

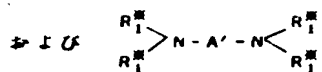
18

「その低級アルキルまたはナフテン誘導体」からなる群から選ばれ、そのラジカルは環に隣接する位置でトランス型に窒素原子に付着しているものであつてキレート能を有するポリ亜3級アミンが対称の中心、平面または父管軸をもたず、またXは2または3である。

本発明による特に好適な光学活性キレート剤は上記の一般式を有するジアミンおよびトリアミンである。ただし上式中R₁はC₁～C₂₀のヒドロカルビルラジカルであり、R₂、R₃、R₄およびR₅はメチル基であり、Aは「1～10個の炭素原子を含む1～2個の一価置換体を有する2個のメチレンラジカルを含む非反応性基」または「シクロヘキシルラジカル」および「六員環構造を有するその低級アルキルまたはナフテン誘導体」からなる群から選ばれ、そのラジカルが環に隣接する位置でトランス型に窒素原子に付着し、キレート能を有するポリ亜3級アミンが対称の中心、平面または父管軸をもたず、Xが2である。

さらに上記の一般式のすべてにおいて1個以上

19

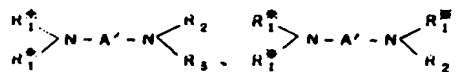
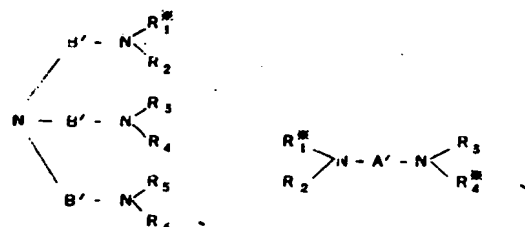
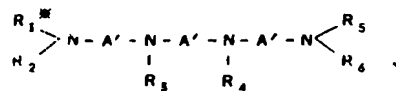
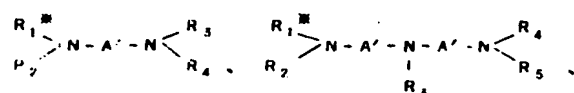


を有するキレート剤を本発明の一部としてここに特許請求しているが、ここで式中R₁^Hは窒素原子から4個以内の隣にある炭素原子に少なくとも1個の光学分割された(resolved)不置換炭素原子を含むC₄～C₂₀のヒドロカルビル基であり、A'は「2～3個のメチレンラジカルを含む非反応性基」または「脂環ラジカル」および「5～7員環構造を有するそれらの低級アルキルまたはナフテン誘導体」であり、そのラジカルは環に隣接する位置で窒素原子に付着しており、Bは2～3個のメチレンラジカルを含む非反応性基であり、R₂～R₆、M、Z、m、nおよびYはすでに定義されたとおりである。明らかにそのキレート剤は、得られるポリ3級アミンキレート剤が対称の中心、平面または父管軸を有しない限り1個以上の光学活性R基を含みうる。好適な構造において光学活性のR基はメチル基である。

21

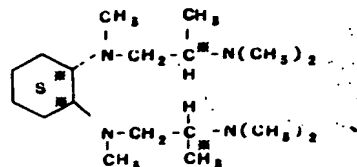
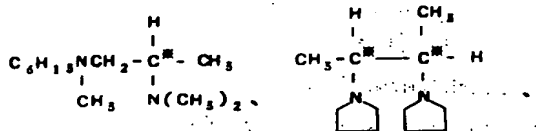
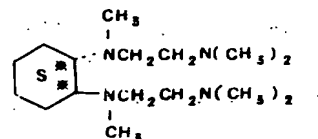
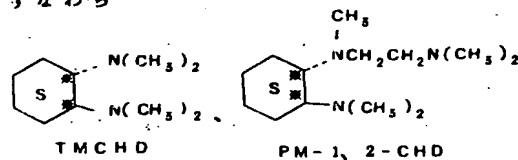
特開 昭49- 55629 (6)

のR基が光学活性ラジカルでありうる。この場合にもA基もキラルであつて光学活性であることは必ずではない。すなわち構造式：



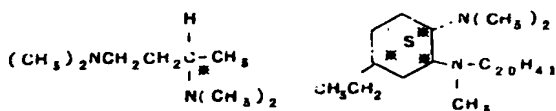
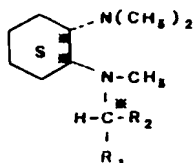
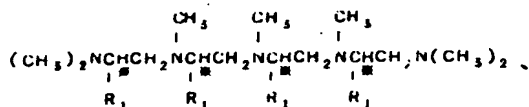
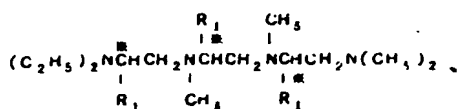
20

本発明で示される光学活性キレート剤の好適な非限定例には次の構造式を有する化合物が含まれる。すなわち



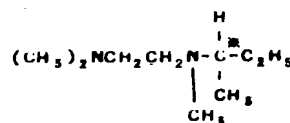
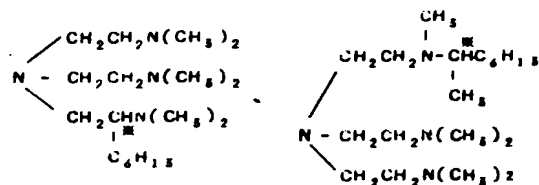
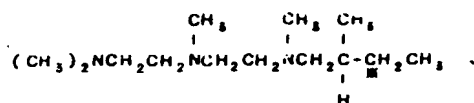
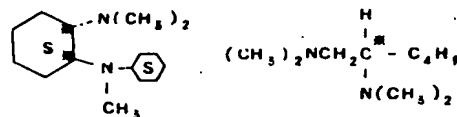
-206-

22

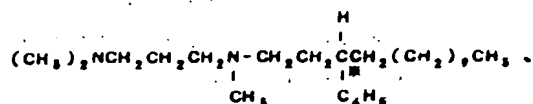
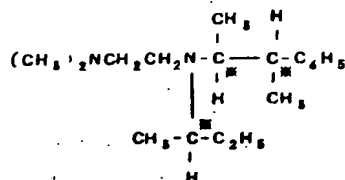
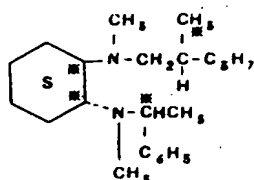
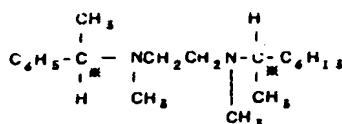


TM- 2, 3-6D

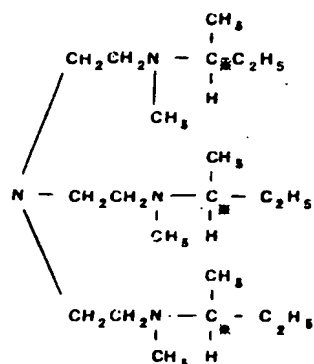
特開 昭49- 55629 (7)



28



26



上文中に定義されたように1, 2-シクロヘキサンジアミン(DACH)から誘導される光学活性キレート化合物は光学活性DACHから製造されるが、その光学活性DACHは中性のd-偏光鏡を繞ってラセミ体のトランス-DACHを光学分割することにより先ず(-)DACHを得たものである。この光学分割は先行技術(R. G. Asperger and C. F. Liu, "Inorganic Chemistry" 第4巻第1492頁1965年)で既知であり、その(-)

特開 昭49- 55629 (7)

-207-

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

DACHは次にエシュワイラー・クラーク (Eschweiler-Clarke) 法 (H.T. Clarke, H.B. Gillespie and S.Z. Weissbaum, "J. Am. Chem. Soc." 第55巻第4571頁1933年) を経てメチル化され (-) N,N,N,N'-テトラメチルシクロヘキサジアミン ((-) - TMCHD) となりうる。

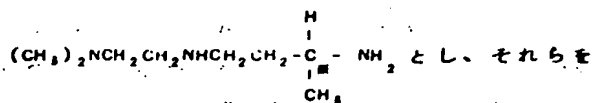
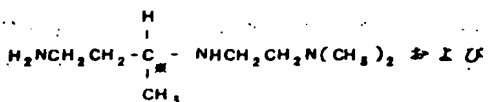
(-) DACH の中性 d-酒石酸塩を分離した後に残る母液からは、そこにさらに等量の d-酒石酸とエタノールとを加えることにより (+) DACH の酸性 d-酒石酸塩を沈殿させることが先行技術 (F.M. Jager and L. Bijkerk, "Proc. Akad. Sci. of Amsterdam" 第40巻第12頁1937年) で知られている。光学的純度の低いこの (+) DACH の酸性 d-酒石酸塩を次に (+) DACH · 2HCl に転化させ、その (+) DACH · 2HCl を水から分別結晶化させるとさらに光学純度の高い (+) DACH · 2HCl が得られる。この方法は極めて効率が低くまた光学的な収率も極めて低い。

(-) DACH の d-酒石酸塩を分離した後に残った塩基性化された母液から回収された光学的

27

年)において分割剤として d-酒石酸を用いるとラセミ体の 1, 2-プロパンジアミンをその光学対準体に分別しうることが知られている。その (+) および (-) 純性体を得ることが可能であつて次にそれらをエシュワイラー・クラーク反応によつてメチル化し TM-1, 2-PD (N,N,N,N'-テトラメチル-1, 2-プロパンジアミン) とにしうる。

さらに高級な同族体すなわちトリアミンをも出強原料としての光学活性 1, 2-プロパンジアミンの使用により製造しうる。すなわちそのジアミンを 1 当量の n-ブチルチウムと反応させてモノ-リチオアミドとし続いてそれを (CH₃)₂NCH₂CH₂Cl · HCl と反応させて



29

特開 昭49- 55629 号、
純度はよび化学的純度の DACH から尚光学的純度および化学的純度の (+) DACH を得るには、その不純な (+) DACH をそのまままたは炭化水素溶液から圧縮深く抽出しなから分別結晶化させればよいことを見出された。

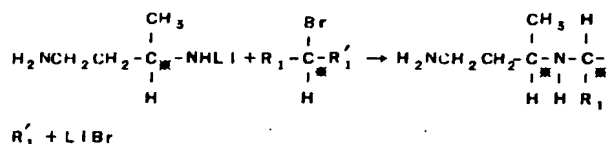
さらに化学的純度が極めて高く光学的純度も高い (+) TMCHD をその不純な (+) DACH から製造するには、全体をメチル化し、続いて炭化水素媒体から (+) TMCHD の無機リチウム塩キレート化合物を分別結晶化させることにより可能であることが見出された。この方法は、(+) DACH を酸性 d-酒石酸塩として続いて二塩酸塩の分別結晶化およびそれに続くメチル化を経て行なう方法と比べてはるかに効率がよく (+) TMCHD の光学的および化学的収率は改善される。

上述の DACH から誘導されたい光学活性キレート化合物は他の好適な光学活性ポリアミンから製造される。たとえば先行技術 (Francis P. Uwyer, Francis L. Garvan and Alfert Shulman, "J. Am. Chem. Soc." 第81巻第290頁1959

28

次にエシュワイラー・クラーク反応によつてメチル化しうる。

あるいは、光学活性の 1, 2-プロパンジアミンまたはその共役塩基をハロゲン化合物またはトシル化物のような置換性基を含む光学活性有機化合物と反応させることにより結果に付着した別の不斉中心をもつ生成物を得ることができる。そのような反応の一例を以下に示す：



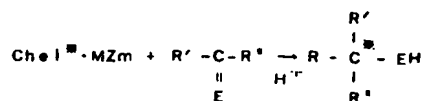
この方法を繰返すことによりさらに不斉中心をキレート性ポリアミンに導入しうる。結局、エシュワイラー・クラーク反応によつて本発明による N-パーアルキル化された光学活性なキレート性ポリアミンが得られよう。上記の方式の拡張と変更とは当業界の熟練者には明白である。

キレート剤の M - Zm に対するモル比は約 1 0 : 1 ~ 1 : 1 0、好適には 2 : 1 ~ 1 : 2、さら

80

に好適には 1 : 1 である。

小分子基質に対する成電子反応を光学活性キレート化合物 (Chel[®]·MZm または Chel[®]·MZmYn) とプロキラル不飽和化合物との反応によつて模式的に示しうる。



そのプロキラル化合物は、反応後にそれ自身光学活性になる官能基を持つ化合物であることが理解されよう。Z および m はすでに定義したとおりである。R' および R^a の構造は光学活性キレート化合物と反応の前後で互いに異なっている限り限界的ではない。Z が AlH₃Cl または BH₂(OR)₂ のような水素水素化基またはアルミニウム水素化基またはそれらの誘導体である場合 (その場合に R は水素化合物から得られる水素である) を除けば R は Z に等しい。R' および R^a は水素、アルキル、アリール、アラルキル、アルカリール、ナフテンなどのような基であり、R^b および R^c はオレフィ

81

ン、α,β-不飽和カルボニル化合物たとえば RCH=CH-CO₂R' または RCH=CH-CO₂NR₂、チオアルデヒド、チオケトン、イミン、オキシム、ヒドラゾン、セミカルバゾン、オキサゾンおよび類似化合物が含まれる。プロキラル基質中の好適な官能基はアルデヒド、ケトン、イミン、オキシムおよびヒドラゾンからなる群から選ばれる。R' および R^a 基は限界的ではないから若干の代表的な非限定的な例を例示の目的で以下に列挙する：ベンズアルデヒド、アセトフェノン、ベンジルモノオキシム、フタルアルデヒド、2-オクタノン、オクタデシルナフタルケトン、エチルシクロヘキシルケトン、メチルクロトネート、フルアルデヒド、フェニルスルホニルアセトン、β-アセチルピリジン、チオベンズアルデヒド、フェニルシクロヘキシルチオケトン、N-フェニルベンズアルドイミン、フェニルアセチルグリミジン、メチル2-ブチルケトンオキシム、エチルジメチルフェニルヒドラゾン、グリコースフェニルオキサゾン、5-ヒドロキシプロピルメチルケトン、2-エトキ

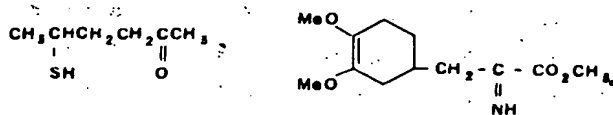
88

特許第49-55629(9)

シ、アセチレン、エニド、チオエーテル、第1級、第2級または第3級アミン、イミン、アミド、ケタール、アセタール、ヒドロキシル、チオール、ニトリル、スルホキシル、スルホン、ニトロ、エステル、カルボキシル、バライド、ホスフィン、シラン、ゲルマイン (germaine)、アルキルスズ (stannane) およびメタロセン (metallocene) のような官能基を1個以上含有しうる。過剰の M-Zm が存在する場合に M-Zm の反応が不飽和原子に2個の同一基を付着させたり、プロキラル中心における反応を助けたりしない限り M-Zm は R' および R^a における若干の官能基と反応しうることは明白である。各 R' および R^a 基は通常の30以下の炭素原子を含み、基質がプロキラル化合物である限り、連結することによつて環状構造を作り得る。E は O、S または一置換芳香ラジカルに均等である。すなわちその不飽和のプロキラル官能基はカルボニル、チオカルボニル、または不飽和イミノである。好適な不飽和プロキラル基質には官能基をもつ化合物、たとえばアルデヒド、

82

シエチルメチルケトン、O-ジメチルアミノベンズアルデヒド、9-フェロセニル-4-ペンタノン、CH₃SO₂CH₂CH₂COCH₃、(CH₃)₂PCH₂CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)COC₂H₅、ClCH₂CH₂CH₂COCH₃、(CH₃)₃SiCH₂CH₂COCH₃、(CH₃)₃SiCOC₆H₅、(CH₃)₃GeCH₂CH₂COCH₃、(CH₃)₃SnCH₂CH₂COCH₃、C₆H₅COCO₂H、CH₃SCH₂CH₂COCH₃、CH₂=CHCH₂CH₂CH₂COCH₃、CH₃C≡CCH₂CH₂COCH(CH₃)₂、C₆H₅CCH₃、N-C₁₀H₂₁、CH₃CCH₂CH₂SC₆H₄-p-CH₃、p-ClC₆H₄CSCH₃、NCH₃、CH₃CHCH₂CH₂CCH₃、SH、O、MeO、MeO、CH₂-C(=NH)-CO₂CH₃、



光学活性キレート化合物と不飽和プロキラル基質との反応のためにいずれの不活性溶剤でも使用しうる。

この反応を Chel[®]·MZm または Chel[®]·MZmYn に不

84

活性などな溶剤の存在下でも進行しうる。たとえば芳香族炭化水素は、その銀化合物が芳香族化合物を金属化合物化するほどに反応性である場合以外には使用されうる。この場合には飽和炭化水素溶剤が好適である。その反応を好都合などな温度でも、すなわち $-100 \sim +100^{\circ}\text{C}$ で行ないうるが一般には低温たとえば、 $-40 \sim 50^{\circ}\text{C}$ の範囲が好適である。

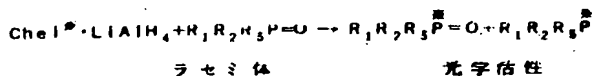
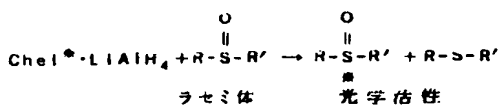
光学活性キレート化合物とプロキラル基質とのモル比はその光学活性キレート化合物中およびそのプロキラル基質中の反応基の数にもとづいて計算すると、 $10:1 \sim 1:10$ 、好適には $2:1 \sim 1:2$ の範囲、最も好適には約 $1:1$ である。

本発明における不重合体を使用されうるその他の光学活性キレート化合物にはそのアニオンが一般式： $\text{R}-\text{S}-\text{CH}-\text{SR}$ および $(\text{RS})_3\text{C}^-$ をもつもの

のが包含される。これらのラジカルを含む生成物を酸化してアルデヒドおよび酸となしうる。したがって光学活性 α -アミノ酸を次式のようにして

85

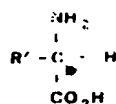
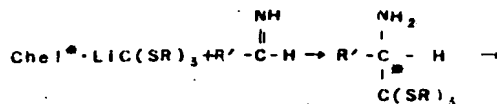
の光学活性のキレート化された銀化合物炭化水素化合物の14用に関する。本発明のこの態様は次の方式によつて例示される：



本発明のこの態様の実施において $\text{Chel}^{\oplus} \cdot \text{LiAlH}_4$ のラセミ体スルホキッドまたはホスフィンオキシドに対するモル比は、完全な還元剤に釣り合うようにして選ばれる。一般にはその還元は完全還元剤の約 $10 \sim 90\%$ 、好適には約 50% になるように行なわれ、回収される未反応のホスフィンオキシドまたはスルホキッドは光学活性であることがわかる。

本発明のさらにもう一つの態様は光学活性有機リチウムキレート、 $\text{Chel}^{\oplus} \cdot \text{LiR}$ を使用してポリマーを金属化合物化し、次にその光学活性キレ-

例化しうる：

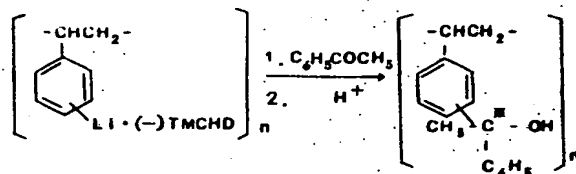
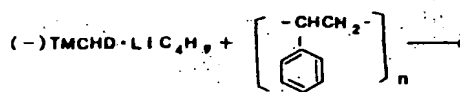


本発明にしたがつて医薬的価値またはその他の重要な生物学的性質をもつ周知の化合物を適正なプロキラル基質の選択によつて光学活性の形で製造しうる。これらの化合物には α -デスオキシエフエドリン、 1 -エフエドリン、 1 -DOPA、 1 -エヒネフリン、 1 -メントール、メフェネシン [$5-(0$ -トリルオキシ)- $1,2$ -プロパンジオール]、威風の糖の立体異性体、アラニン、フェニルアラニンおよびチロシンなどが含まれる。

本発明のもう一つの態様は、キラル化合物の部分還元を経て光学活性のスルホキッドおよびホスフィンオキシドおよびホスフィンを製造するため

86

ト化金属化合物ポリマーをプロキラル基質と反応させて光学活性官能基を有するポリマーを得ることである。一般的なポリマー金属化法は 1967 年 12 月 15 日出願の米国特許第 $3,400,766$ 号明細書の主題である。この発明のこの態様はポリスチレンについて次のように例示される：



この光学活性金属化剤とポリマーのモノマー単位とのモル比は所望の機能性の程度に応じて広く変化しうるが、通常は約 $1:1000 \sim 1:1$ である。上文中 R_1 は $\text{C}_1 \sim \text{C}_{20}$ のアルキル、アリ-

87

-210-

Patent provided by Sughrue Mion, PLLC - <http://www.sughrue.com>

88

ール、アラルキル、ナフテニルまたはアルカリールラジカルからなる群から選ばれる。

例 1

光学活性な (+)-および (-)-N, N, N', N'-
テトラメチル-1, 2-シクロヘキサジアミン
((+)-および (-)-TMCHD) の製造

2 l の水に 55.5.3 g (2.92 モル) の不純物 1, 2-ジアミノシクロヘキサン (DACH) を加え、その溶液を約 60℃ に加温した。その溶液に少量の 44.0 g (2.92 モル) の d-酒石酸を加えた。その d-酒石酸を加えている間にさらに 920 ml の水を加えた。その最終反応混合物の濃度は 90℃ であった。その熱均質溶液に対し (-)-DACH-酒石酸塩の少数の結晶核を加え、全体を徐々に室温に冷却し、室温に 2 日間放置し、さらに 2 日間 0 ~ -5℃ に冷却した。

さらに上述と全く同様にして 2 バッチを製造した。次に 3 バッチ全部の DACH-酒石酸塩を戸過し、残分を乾燥し全部で 54.2 g の重量を得た (第 1 収量)。

戸過母液をロータリーエバポレーターで濃縮し全容積を約 4.5 l とし、さらに酒石酸塩を沈降

38

させ、それを戸過して回収した。重量 26.7 g (第 2 収量)。その母液をさらに約 2 l まで濃縮するとさらに別の酒石酸塩が得られた。重量 18.0 g (第 3 収量)。

第 1 収量部分の DACH-酒石酸塩 (重量 54.1.5 g) と 1 l の水とを 2 l の連続抽出装置にかけた。十分な 50 g NaOH 溶液を加えてその混合物を強塩基性とし、その混合物を抽出物中にもはや DACH が認められなくなるまでベンゼン抽出した。ベンゼンを無光学活性 DACH から除き、無光学活性 DACH を蒸留した。沸点 71 ~ 75℃/8 mmHg、重量 21.6 g、 $[\alpha]_{D}^{25} = -40.5^\circ$ ($c = 5.25$, ベンゼン) が得られたがこれは 97% の光学純度に対応する。この値は $[\alpha]_{D}^{25} = -15.0^\circ$ ($c = 0.2$ g/ml H_2O) の (-)-DACH $\cdot 2HCl$ (文献: R. O. Asperger and C. F. Liu, "Inorganic Chemistry", 第 4 巻 14.9.3 頁 1965 年、 $[\alpha]_{D}^{25} = -15.8^\circ$ ($c = 0.2$ g/ml H_2O)) を過マンガン酸に酸化し次に光学的に純粋な (-) DACH が $[\alpha]_{D}^{25} = -43.4^\circ$ ($c = 5$ ベンゼン) の旋光性を

40

もつことを測定して決定された。(-)-DACH はベンゼン中において $c = 5.871 \sim c = 4.00$ g/100 ml の範囲にわたってその比旋光度が濃度変化に対し比較的鋭敏でないことがわかった。すなわち $[\alpha]_{D}^{25} = -41.0^\circ$ ($c = 5.871$) ; $[\alpha]_{D}^{25} = -42.0^\circ$ ($c = 4.00$) であった。

第 2 収量部分の DACH-酒石酸塩を第 1 収量部分の処理と同様に操作すると $[\alpha]_{D}^{25} = -55.6^\circ$ ($c = 4.92$ ベンゼン) の (-) DACH が 70g 得られた。このものは 80.6% の光学純度に相当する。

第 3 収量部分の DACH-酒石酸塩を分離した後に残る母液を第 1 収量部分の酒石酸塩について記載したと同様に処理し、54.0 g の無害生成物を得たが、それは $[\alpha]_{D}^{25} = +20.5^\circ$ を示し、その生成物が化学的純粋であるとすれば 48.7% の光学純度に対応する。[その物質のカーボワクス (Carbowax) 20 M - E-O H カラムにおけるガスクロマトグラフィ分析で得た 1 つのピークしか示さなかったがこの回収された (+)-DACH は化学的純粋でなかったことは以下において示さ

41

-211-

63

れる。]

光学的特異な (+) または (-) -DACH は 4.5 ~ 4.7 の融点をもつラセミ体は常温で液体である。したがって trans-1, 2-ジアミノシクロヘキサンはラセミ混合物であり液体からそのものの物質を蒸留して分別結晶化させることによつて部分的に光学的特異な物質をさらばほとんど光学的特異にまでなしうる。[キラル化合物の異なる形の挙動についての考察は文献 (Ernest L. Eliel 著 Stereochemistry of "Carbon Compounds", McGraw-Hill, Inc., New York, 1962 年第 1, 2 章) 参照。]

部分的に光学的特異な DACH をその原料物または炭化水素溶液から分別結晶化させて精製する方法は高い光学純度の (+) -DACH を得るための極めて巧みな方法である。この方法は文献 (R. O. Asperger and C. F. Liu, "Inorganic Chemistry" 第 4 巻第 14 号 2 頁 1965 年) の方法と比べて著しく秀れている。この文献の方法には (-) -DACH 自石炭油を分離した後に (+) -

4.8

の浴中に戻した。18時間にかつて浴温を30°Cまで低下させると第2収量の結晶が生じ、これを回収して溶解した。この物質は $[\alpha]_D^{25} = +36.2^\circ$ ($c = 0.25$ ベンゼン) すなわち 8.7 ~ 9.5% の光学純度を示しその重量は 56.2 g であつた。その母液は $[\alpha]_D^{25} = +8.22^\circ$ ($c = 5.09$ ベンゼン) を示した。

その母液をさらに冷却してもそれ以上 (+) DACH の結晶は得られなかつた。前のバッチの量が +4.7% の (+) -DACH は -1.50°C まで冷却すると結晶を析出し続けたのであるから、この挙動は奇妙であつた。却てから (母液は $[\alpha]_D^{25} = +8.22^\circ$ の (+) -DACH は 10% 程度であり、その不純物の分離の (+) 原料物の分離を防いだのでありと結晶された。6% したがつて 1.511 g (30% 9.7% 母液) の $[\alpha]_D^{25} = +8.22^\circ$ の (+) -DACH を 5.45% の 9.0% 母液と 3.54% の 4.0% ホルムアルデヒド水溶液とを用いてエシユワイター-クラーク法 (B. J. Clarke, B. B. Gillespie and B. J. Weisshauss, J. Amer. Chem. Soc., 第 5,

4.5

特開 昭49- 55629 (14)
DACH の原料物質を炭化水素の熱重自石炭油溶液にエタノールを添加して原料石炭油を沈降させ、その (+) -DACH 原料石炭油をその二塩酸塩を転化し、水からその二塩酸塩を分別結晶化させ、最後に利毛状のラセミ塩混合物から光学活性的 (+) -DACH 二塩酸塩を半作製でつみ出す操作が含まれる。

本発明の分別結晶化法を $[\alpha]_D^{25} = +20.5^\circ$ ($c = 0.05$ ベンゼン) をもつ (+) -DACH の 5.40 g に応用した。この物質を 20 ml の定温浴中に置かれたシュレンク (Schlenk) 管に入れ、19日間にかつて浴温を徐々に 9°C まで下げて結晶を生じさせた。この後にシュレンク管を転倒させ固形物を母液から分別した。固形物を含むそのシュレンク管のノームを加熱し、溶解した (+) -DACH をピペットで管から取出した。それは $[\alpha]_D^{25} = +38.7^\circ$ ($c = 5.52$ ベンゼン) を示し、94% の光学純度であつた。収量 137.9 g が得られた。その母液、 $[\alpha]_D^{25} = +13.4^\circ$ ($c = 5.03$) の 331 g を新たなシュレンク管に入れ、9

4.6

5巻第457頁 1953年によつてラセミ化した。得られた (+) -trans-1, 2-ジアミノシクロヘキサン-1, 2-シクロヘキサンジアミン (+) -TMCHD は $[\alpha]_D^{25} = +3.97^\circ$ (その重量) すなわち 19.8% の光学純度を持ち、ガスクロマトグラフィ分析で 70.7% の化学純度を示し、その重量は 153.3 g であり、融点は 70 ~ 73°C / 4 mm を示した。[光学的特異な TMCHD は $[\alpha]_D^{25} = \pm 17.2^\circ$ (その重量)、 $d = 0.818$ 8/25°C、 $[\alpha]_D^{25} = \pm 52.9^\circ$ ($c = 5.51$ 95% エタノール) および $[\alpha]_D^{25} = \pm 20.0^\circ$ ($c = 5.0$ 6, ベンゼン) をもつ。] 母液を 150 g (約 2.5 1 2 4 4 モル) に対し 15.0 ml のベンゼンおよび 2.0 g (2.5 1 2 4 4 モル) の LiBr を添加した。次にさらに 5.0 ml のベンゼンを加えその清澄液均質溶液を 15 日間静置してその結晶を分離させ、それを濾過して回収し、2.5 ml のベンゼンで洗浄した (重量 4.5 7 g)。この LiBr 溶液を水に溶解し、その

4.6

溶液をNaOHで強塩基性にし、混合物をヘキサンで抽出して(H)-TMCHDをLiBrキレートから回収した。その回収された(H)-TMCHDは $[\alpha]_{589}^{25} = +15.45^\circ$ ($C = 5.60$, ベンゼン)すなわち7.7.2名の光学純度を示し、ガスクロマトグラフィ分析によれば99名%の純度を示した。このように化学的にも光学的にも不純なTMCHDをリチウム塩とキレート化することによつて単一工法で化学的にも光学的にも純度を高めうる。

例 2

ビーカー中に0.19g (5ミリモル)の $LiAlH_4$ 、25mlのトルエンおよび0.85g (5ミリモル)の(H)-TMCHD ($[\alpha]_{589}^{25} = -17.2^\circ$ (そのまま)、すなわち100名%光学純度)を入れ、その混合物を室温で1時間攪拌した。その濁った灰色の混合物を-80℃に冷却し、1.20g (10ミリモル)のアセトフェノンを10mlのトルエンに溶解した溶液を滴下しながら添加し、その間に反応混合物を-70~-80℃に保つた。アセトフェノンの添加完了後にそ

47

の反応混合物を-70~-80℃に約30分間保ち、次に0℃まで自然に温めさせた。5mlの水を添加経度いて30mlの1NHC₂を添加した。液相を分離し、水相を15mlのベンゼンで抽出した。混合有機相を次に15mlの1NHC₂、15mlの10名%NaHCO₃溶液、15mlのH₂Oで抽出し、Na₂SO₄上で乾燥し、最後にロータリーエバポレーターで濃縮した。ガスクロマトグラフィ分析によればその生成物は92名の1-フェニル-1-エタノールと7.4名のトルエンとであつた。(H)-TMCHDは存在しなかつた。その生成物の光学活性度をパーキン・エルマー・モデル141のポラリメーターを用いて測定した。 $[\alpha]_{589}^{25} = +2.94^\circ$ ($C = 13.14$, ベンゼン)であり、光学的純度は1-フェニル-1-エタノールの真正試料と直接比較すると6.3名の光学純度に相当する。そのNMRおよびIRスペクトルは参照化合物と同一であつた。

上記の結果は光学活性キレート化リチウム化合物を親電子付加反応に使用して、一個の不斉中心

48

を犠牲にして新たな中心を作ることなしに光学活性生成物を作りうることを明瞭に示している。その生成物の旋光の符号が原料の(H)-TMCHD・ $LiAlH_4$ と逆であり、そのキレート剤は不変のまま回収されて繰返し使用されたのであるから上記のことは真実である。

例 3

例2に記載された一般的操作に続いて(H)-TMCHD・LIRおよび(H)-TMCHD・LIRキレートを用いて不整合成を行なうために種々の反応を行なつた。その光学活性キレート剤を生成物から完全に除くように特に留意した。旋光度はすべて25℃で測定し、生成物の光学的純度として示された値は文献値の α_{max} によるか真正試料に関する直接測定によつている。これらの実験の結果を次表にまとめておく。

49

第 1 表

キレート	基 質	溶 剤	生 成 物	$[\alpha]_D^{25}$ 5d9	光学純度 %
(-)-TMCHD·LiC ₆ H ₅	C ₆ H ₅ COH	ベンゼン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} \end{array}$	-1.8° (C, 14.5, B ^a)	5.8
(-)-TMCHD·LiC ₆ H ₅	C ₆ H ₅ COH	ベンゼン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} \end{array}$	+2.96° (C, 15.5, B ^a)	9.5
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	C ₆ H ₁₃ COCH ₃ ^b	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	-1.07° (C, 15.5, B ^a)	10.7
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	C ₆ H ₁₃ COCH ₃ ^c	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	-1.17° (C, 15.6, B ^a)	11.7
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COC ₆ H ₅	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ \text{H} \end{array}$	+1.75° (C, 15.7, B ^a)	5.6
(+)-TMCHD·LiAlH ₄ ^d	C ₆ H ₁₃ COCH ₃ ^c	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	+1.06° (C, 14.4, B ^a)	10.6

キレート	基 質	溶 剤	生 成 物	$[\alpha]_D^{25}$ 5d9	光学純度 %
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	α-テトラロン	トルエン	α-テトラロール	-0.97° (C, 2.50, C ^b)	5.9
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	β-テトラロン	トルエン	β-テトラロール	-2.52° (C, 7.8, C ^f)	8.2
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	C ₆ H ₁₃ COCH ₃	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_{13}\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	-0.40° (C, 15.5, B ^a)	4.0
(-)-TMCHD·LiAlD ₄	C ₆ H ₅ COH ^b	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{D} \\ \\ \text{H} \end{array}$	-0.16° (そのまゝ)	10.5
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	C ₆ H ₅ COCOH ⁱ	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{C}_6\text{H}_5\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	+4.91° (C, 2.04, E ^h)	8.5
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	HOCH ₂ CH ₂ COCH ₃ ^b	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	+5.54° (C, 4.05, E ^h)	>19.4 ⁱ
(-)-TMCHD·LiAlH ₄	HO(CH ₂) ₅ COCH ₃ ^b	トルエン	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{HO}(\text{CH}_2)_5\text{C}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{H} \end{array}$	+2.57° (そのまゝ)	?

(仕)

B = ベンゼン

キレート：基質のモル比 = 1 : 2。

キレート：基質のモル比 = 1 : 4。

その (+)-TmCHD は $[\alpha]_{589}^{25} = +51.4^{\circ}$ (C 5.55, 95% EtOH) すなわち 97% の光学純度を示した。

旋光度は 17℃ で測定された。

C = クロロホルム

反応は室温で行なわれた。

E = 95% エタノール

ガスクロマトグラフィ分析による不純物補正を行なうと約 30% の光学純度である。

キレート：基質のモル比 = 3 : 2。

上表にまとめられた実験結果は最高の立体特異性をもつように反応条件を最適化しようとする試みを全く行なわずに得られたものである。

例 4

水の 1020 ml に対し 114 g (1 モル) の trans-DACH および 150 g の d-酒石酸を加え、その熱溶液を室温に冷却し、次に 0℃ に冷却した。第 1 取量部分の DACH-酒石酸塩が分離し、これをろ過して回収した。重量 62.2 g (25.6%)。その母液から減圧下に 537 ml の水を除いて濃縮すると、第 2 取量部分の DACH-酒石酸塩が分離した。重量 11.55 g (第 1 取量 + 第 2 取量の収率 = 27.8% 収率)。

第 2 取量部分の母液に対しさらに 108 g の d-酒石酸を 45 ml の水と共に加え、その熱溶液に 2 L の 95% エタノールを添加した。その熱溶液を極めて徐々に室温に冷却し、最後に 0℃ とし、その温度に 48 時間保った。DACH-酒石酸の微細な針状結晶をろ別して回収し、真空下に 50℃ で乾燥した。重量 191.2 g (0.46 モル)。

$[\alpha]_{589}^{25} = +24.7^{\circ}$ (C = 5.1, H₂O)。

DACH-酒石酸塩を NaOH 水溶液に溶解し、濃縮する (H)DACH をその混合物から水蒸気蒸留して希 HCl 中に導いた。水蒸気蒸留物の一部を蒸発させても付や (H)DACH · 2HCl が得られなくなるまで水蒸気蒸留を継続した。全部で 118.5 g の粗製未精製 (H)DACH · 2HCl が得られ、それを水から再結すると 53 g の再結生成物 (第 1 取量) を得た。 $[\alpha]_{589}^{22} = +9.5^{\circ}$ (C = 20.0, H₂O)。この物質を再び水から分別結晶させ、18.8 g の生成物を得た。これは $[\alpha]_{589}^{25} = +11.0^{\circ}$ (C = 20.2, H₂O) を示した。もう一度再結すると「18.7 g の (H)DACH · 2HCl ($[\alpha]_{589}^{25} = +11.0^{\circ}$) + 5 g の (H)DACH · 2HCl ($[\alpha]_{589}^{25} = +10.6^{\circ}$)」から出発して $[\alpha]_{589}^{25} = +12.2^{\circ}$ (C = 21.86, H₂O) を有する物質が得られ、3 回再結の (H)DACH · 2HCl が 11.4 g となった。 $[\alpha]_{589}^{25} = +12.2^{\circ}$ の (H)DACH · 2HCl は 78% の光学純度に相当する。したがって例 1 および例 2 の結果は、

そのまゝのH-D-A-C-Hの分別結晶化法が先行技術
・H-D-A-C-Hの酸性塩を硫酸で水から化学
的不純なH-D-A-C-H・2HClを分別結晶化する方
法よりも有効で、より高収率でさらにほとんど化学
的に純粋なH-D-A-C-Hを与えることを示している。

例 5

容量300 mlの攪拌オートクレープに23.5
g (80ミリモル)のN-(2-ブロムエチル)
フタルイミドを入れ、そのオートクレープを真
空にし、9.12g (80ミリモル)のH-D-A-C-
Hを100 mlの無水エタノール(1gのC₁₄H₃₀含
有)に溶解した溶液を加えた。オートクレープを
攪拌しながら100℃に2.5時間加熱し、その
後さらに130℃に3時間加熱した。そこでガス
クロマトグラフィーで反応混合物の試料を分析する
と反応は完了しているとみとめられた。反応混合
物をオートクレープから圧出し、オートクレープ
を100 mlの無水エタノールで洗浄した。エタノ
ール溶液を合わせ、減圧下に蒸発乾固すると30.
5gの粗製品が得られた。これに150 mlの水を

52

上述の試験操作を、12gのH-D-A-C-Hと
40.66gのN-(2-ブロムエチル)フタル
イミドを用いて繰返し、続いてエシユウイラク
ラーのメチル化工場に115 mlのギ酸、27g
のNaHCO₃および50 mlのホルムアルデヒドを用い
た。粗製のメチル化生成物はガスクロマトグラフ
ィ分析で第1回試験と同様の組成を示した。

両方の試験から得られた粗製品を合わせて蒸留
した。留分(I): 沸点68℃/3.5mm, 重量11.
9g; 留分(II): 沸点69℃/3.4mm, 重量3.
4gおよび留分(III): 沸点70~99℃/3.4~
1.4mm, 重量5.4gが得られた。ガスクロマ
トグラフィー分析によつて次の組成が示された: 留
分(I), 0.5%のA, 90.9%のB, 4.5%
のC, 0.3%のD; 留分(II), 0.6%のA,
91.7%のB, 6.4%のC, 0.3%のD;
留分(III), 0.5%のA, 29.4%のB, 7.5%
のCおよび61.7%のD。

留分(III) (5.4g)に対し9.73gのn-ヘ
キサンおよび2.20gのNaIを加えて混合物を

53

特開 昭49- 55629(16)
よび150 mlの12N HClを加え、その混合物を2
4時間減圧下に加熱した。

この加水分解反応混合物を水中で冷却し、沈
降したフタル酸を分別した。重量12.1g。そ
の溶液を濾液分が除かれなくなるまでロータリー
エバポレーターで減圧下に蒸発し、その残分に8
6 mlの90%水溶液と20gのNaHCO₃とを徐
々に添加した。混合物を80℃に加熱し、そこで
38 mlの40%ホルムアルデヒド水溶液を漸下し
ながら添加した。反応混合物を攪拌下に36時間
煮沸加熱し、23 mlの12N HClを加え、再び減圧
下に蒸発した。50 mlの水を加え、続いてさらに
減圧下に蒸発し、その残分を過剰の50% NaOH
水溶液で塩基性にし、遊離した有機生成物を4回
各50 mlのヘキサンで抽出して回収した。ヘキサ
ンを蒸発すると4成分を含む粗製品が得られた。
ガスクロマトグラフィー分析によると無溶剤に換算
して10.1%のA, 80.7%のB, 4.2%
のC, および5.07%のDであつた。成分(B)は
H-T-M-C-H-Dと同定された。

54

攪拌した。周期的なガスクロマトグラフィー分析に
よつて溶液中に残留する成分(B)の量は減少して行
くことがわかつた。18時間後にその混合物を圧
過し、重量4.76gの固型残留物を過剰のNaOH
水溶液に加え、各25 mlずつのヘキサンで3回抽
出した。抽出液を合わせ乾燥し真空下にヘキサンを
除去した。透明な無色の液体が2.58g残り、
それをガスクロマトグラフィー分析すると99%強
の純粋な(D)であつた。この物質は100 MHzのN
MRスペクトル分析および元素分析(C₁₃H₂₉N₃
としての理論値: C, 68.67%; H, 12.
85%; N, 18.48%; 実測値: C, 169.
32%; H, 13.00%; N, 17.36%)
によつてH-Trans-1, 2, -N, N, N'-ト
リメチル-N'- (N-ジメチルアミノエチル)
シクロヘキサンジアミン(H-P-M-1, 2-C
H-D)であることが示された。この化合物につい
てパーキン・エルマー・モデル141のポラリメ
ータで10 cmマイクロチューブを用いて測定したと
ころ, $[\alpha]_{546}^{25} = -13.95^\circ$, $[\alpha]_{589}^{25}$

$= -29.3^\circ$ (C = 0.2473 g/5 ml ペンゼン) を示した。

トルエン (2.5 ml) に対し 1.93 g の H-P M-1, 2-CHD および 0.45 g の LiAlH_4 を加え、混合物を室温で一晩攪拌し、過濾した。母液の一部を蒸発すると 0.32 g の H-P M-1, 2-CHD・ LiAlH_4 の白色固体が得られた。約 6 ミリモルの H-P M-1, 2-CHD を含むと推定される残りの母液を -80°C に冷却し、2.12 g (16.5 ミリモル) の 2-オクタノンをトルエン中に溶解して 20 ml とした液を上記の残留母液に対して攪拌下に 1 時間にわたって徐々に加えた。その反応混合物を $-75 \sim -80^\circ\text{C}$ に 15 分間保ち、徐々に 0°C まで温めさせた。水を加えるとガスが発生した。次に 5.5 ml の 0.5 N HCl を添加し、有機相を分離し 1.5 ml の NaHCO_3 溶液および 1.5 ml の水で洗浄した。 Na_2SO_4 上で乾燥した後に生成物から減圧下にトルエンを除去した。得られた油状物はガスクロマトグラフィ分析によれば 2-オクタノンを含まず、 $[\alpha]_{546}^{25} = -0.52^\circ$ 。

56

$= +49.5^\circ$ (J. Org. Chem. 第 36 巻 第 2 頁 1971 年参照)。

特開 昭 49--15629 (17)

(C = 13.4, ペンゼン) を示し、2-オクタノールとして 2.7 % の光学純度に相当した。

例 6

フェニルトリフェニルシリルケトン [$\text{C}_6\text{H}_5\text{SOSi}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$] の 1.09 g (3 ミリモル) を 20 ml のトルエンに溶解し、その溶液を -75°C に冷却した。冷却され攪拌された溶液に対し 1.5 ミリモルの H-T M C H D・ LiAlH_4 (トルエン溶液として) を攪拌下に滴下しながら添加した。H-T M C H D・ LiAlH_4 溶液の添加終了後にその反応混合物を $-80 \sim -75^\circ\text{C}$ で 30 分間攪拌し、 0°C まで温めさせ、そこで水と 20 ml の 1 N 酢酸とを用いて加水分解した。有機相を分離し、20 ml 宛の 1 N HCl で 2 回、20 ml の飽和 NaHCO_3 溶液で 1 回、20 ml の水で 1 回抽出し、 Na_2SO_4 上で乾燥した。減圧下にトルエンを蒸発させると油状物を生じそれをスパーテルでこすると固化した。その生成物、 $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHOHSi}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ はその重量 1.1 g であり、 $[\alpha]_{589}^{22} = -6.91^\circ$ を示したが、それは 1.4 % の光学純度に相当する。文献値では $[\alpha]_{589}^{22}$ 。

57

5. 添付書類の目録

(1) 明細書	1通
(2) 特許請求の範囲	1通
(3) 委任状及訳文	各1通
(4) 優先権証明書及訳文	各1通
(5) 出願基本特許書	1通
(6) 法人特許権証明書及訳文	各1通

6. 前記以外の発明者、特許出願人および代理人

(1) 発明者

住 所 アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ブレイク
フィールド ウォッシング オークウッド
ロード 175
氏 名 アーサー グリニュー ランガー ジュニア

(2) 特許出願人

住 所 (居所)
氏 名 (名称) な し
代表者
国 籍

(3) 代理人

住 所 東京都千代田区丸の内 3-1-13 第 1 号 電話 (代) 211-5747
氏 名
岡 (6400) 弁護士 熊 倉

岡 (6254) 弁護士 山 本

58

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.